

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 692

TITRE DE LA THÈSE

POLYDYSTROPHIE DU PRÉMATURÉ
OU
SYNDROME DE FRIIS-HANSEN-ROSSIER

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 21 Décembre 1965

pour le Doctorat de l'Université de Lyon

Section de Médecine

par

Guillaume YUNGA

né le 27 Janvier 1937

à SADI di BANDA (Madimba, Bas-Congo)

République du Congo



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553428_0037

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 692

TITRE DE LA THÈSE

POLYDYSTROPHIE DU PRÉMATURÉ
OU
SYNDROME DE FRIIS-HANSEN-ROSSIER

THÈSE

présentée

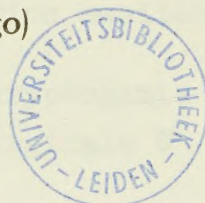
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 21 Décembre 1965

pour le Doctorat de l'Université de Lyon
Section de Médecine
par

Guillaume YUNGA

né le 27 Janvier 1937

à SADI di BANDA (Madimba, Bas-Congo)
République du Congo



FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE -
MARTIN - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET -
POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C

MM. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles

MM. DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VINCENT D.	Biochimie appliquée
X.....	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
X.....	Chimie biologique et médicale
X.....	Clinique médicale infantile
X.....	Clinique chirurgicale B

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
DE SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine Générale

MM. FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophthalmologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale

MM. SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur P. MONNET
- Assesseurs : MM. M. BETHENOD
LARBRE
J. THIVOLET

A MA MERE ET MON PERE (In memoriam)

A MA FEMME

Son aide constante et ses sacrifices
sont pour moi le plus beau témoignage
d'affection.

Que ce travail représente pour
elle le fruit de nos efforts communs.

A MES ENFANTS

ANNETTE-LYDIE-CLAUDE

MARIE-CHANTAL

Que ce travail soit pour vous
un exemple des sacrifices et ef-
forts continus.

A MES FRERES, A MES BELLES-SOEURS, NEVEUX et NIECES

A MES SOEURS et BEAUX-FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. GAILLARD
Ancien Chef de clinique à la Faculté

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Pendant une année passée dans son service,
nous avons pu apprécier sa compétence et
la sûreté de son jugement.

Il nous a initié à la pédiatrie et nous a
fait toujours preuve, à notre égard, d'une
grande compréhension.

Nous tenons à l'assurer de notre recon-
naissance et de notre respectueux at-
tachement.

A MES CAMARADES D'INTERNAT DE LA CLINIQUE

AU PERSONNEL DE LA CLINIQUE ET EN PARTI-
CULIER, AUX INFIRMIERES ET PUERICULTRICES
DU SERVICE DE PEDIATRIE.

A TOUS MES CAMARADES CONGOLAIS DE LYON ET LEURS
FAMILLES

KAPELA SIMON
LUBA CRISPIN
LUYEYE CHARLES
MAKENGU PAULE
MEUY VALENTIN
MPIA ANTOINE
MPWALA PIERRE
NZILA ALBERT

A MONSIEUR ET MADAME BERTHET ET A LEURS ENFANTS
MES AMITIES.

AUX MEDECINS ET CHIRURGIEN DE L'HOPITAL ST VALLIER
ET AUX INFIRMIERS DE SERVICE DE CHIRURGIE.

A MESDAMES ET MESDEMOISELLES

Michèle FOURNERON
Danièle ALLECN
Germaine SASSOULAS

mes remerciements pour l'aide qu'elles m'ont apportée
pour la dactylographie de ce travail.

A MADAME F. SEVE

A MONSIEUR ET MADAME GRAND

MES AMITIES .

A Monsieur le Docteur CANDAU

DIRECTEUR GENERAL DE L'ORGANISATION HOSPITALIERE DE LA SANTE

A Monsieur le Docteur PETITPIERRE

Chef de Service de la Section des Bourses d'Etudes

A Monsieur le Docteur GALIACY

Médecin Général

A Madame BERGER

Sécrétaire à l'Accueil aux Etudiants Etrangers

Nous tenons à les assurer de notre sincère reconnaissance
et de notre respectueux attachement pour tout ce qu'ils ont
fait pour nous.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. MONNET

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Pendant notre stage dans son
service nous avons pu apprécier la
haute valeur de son enseignement et
de ses qualités humaines.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre respectueuse admiration et de
notre profonde gratitude.

A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Il nous a prodigué ses conseils pendant nos
études, son soutien moral en tant que Conseiller
local des boursiers de l'O.M.S. et nous a fait
l'honneur d'accepter de nous juger.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude
et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur M. BETHENOD
Médecin des Hôpitaux, agrégé de Pédiatrie

Nous le remercions de l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant de nous
juger.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Larbre
Médecin des Hôpitaux, Agrégé de Pédiatrie

Il nous a fait l'honneur d'accepter de nous
juger.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse
gratitude.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Durant le mois d'Août 1962, nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de Monsieur le Docteur L.GAILLARD une jumelle, née prématurément, qui à l'age de 4 mois présentait le curieux syndrome décrit successivement par FRIIS-HANSEN et ROSSIER.

Le groupement symptomatique si particulier (prématuration, ictère à bilirubine directe, pneumopathie, lésions osseuses), la lecture des cas jusqu'alors rapportés nous ont convaincus, après bien d'autres, qu'il ne pouvait s'agir d'une association fortuite ; par contre sa pathogénie nous a semblé nécessiter de nouvelles discussions à la lumière de l'étude de l'ensemble des cas.

C'est pourquoi, après un bref historique, nous rapporterons notre observation, puis nous nous efforcerons en nous basant sur 30 cas recueillis dans la littérature, d'établir la sémiologie exacte de l'affection, ses limites, son traitement et enfin, nous essayerons de rapporter une contribution personnelle à l'étude de son étiopathogénie.

- H I S T O R I Q U E -

La première observation que nous avons retrouvée a été publiée en 1956 par FRIIS-HANSEN.

Deux ans après, c'est-à-dire en 1958, ROSSIER A. PAUPE J, MICHELIN J, LARNAUDIE J. ont rapporté 7 observations et furent les premiers à faire une étude générale de ce curieux syndrome.

Depuis lors, on voit augmenter le nombre d'observations publiées.

C'est ainsi qu'en 1958 et 1960, ROYER observa 2 cas et mit en évidence des troubles rénaux non étudiés par les autres auteurs.

En 1960, LAMY M., JAMMET M.I., NEZELOFF Ch., AUSSANAIRE M. et RICORDEAU G. rapportèrent une observation.

CHASSAGNE, dans sa thèse, en 1960, traite de la dystrophie osseuse ostéomalacique du prématuré.

En 1961 on retrouve dans la Revue Internationale d'Hépatologie, 17 observations publiées par LELONG M. ALAGILLE D, ROBINEAU-BAGOT Th.

Au courant de cette même année 1961, MONNET P. et TOURNIAIRE signalent 3 observations du même genre.

En 1964, BOISSIERE R. et d'ANGELY rapportent deux observations personnelles et reprennent les observations déjà publiées.

Enfin , l'HIRONDEL et MICHELIN, en 1964, publient un cas de dystrophie ostéomalacique chez le prématuré.

L'observation que nous rapportons a déjà été présentée succinctement à la Réunion Lyonnaise de Pédiatrie (L. GAILLARD, D. DELPHIN et G. YUNGA, Séance 8.5.65) Elle a l'avantage d'avoir été suivie pendant 3 ans.

- CHAPITRE II -

NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE

D. ANNA Observations 9405

Enfant adressée dans le service de médecine infantile de la clinique Mutualiste Eugène ANDRE par le Docteur DELPHIN le 24.8.62 pour température et dyspnée.

- DANS SES ANTECEDENTS HEREDITAIRES : on ne trouve rien de spécial.

- Père 46 ans, bonne santé, aurait souffert d'une affection cardiaque non précisée.

- Mère 42 ans, bonne santé.

- Pas de diathèse connue.

- ANTECEDENTS COLLATERAUX :

Famille nombreuse. Anna et sa soeur jumelle Fedele sont les 7ème et 8ème enfants.

- 1 : garçon de 15 ans

- 2 : - de 13 ans

- 3 : - de 9 ans

- 4 : - de 7 ans

- 5 : fille de 6 ans

- 6 : garçon de 3 ans

- 7 et 8 : filles jumelles : Anna et Fedèle.

- ANTECEDENTS PERSONNELS -

L'enfant est une jumelle née prématurément à 7 mois,
(le 19.4.62)
Le monozygotisme est très probable en effet ;

- il n'apparait qu'un seul placenta et un seul sac vitélin,
- les examens de sang de différents membres de la famille ont montré :

(Docteur A. JOUVENCEAUX)

	<u>Monsieur D.</u>	<u>D. Fedele</u>	<u>D. Anna</u>
Système ABO	O	A2	A2
MN	MN(M+N+)	M(M+N+)	M(M+N+)
P	P ₁ (P+)	P ₁ (P+)	P ₁ (P+)
Rhésus	CcDee(C+Cw-c +D+E-e+)	Ccddee (C-Cw-c+D-E-e+)	ccdde (C-Cw-c+D-E-e+)
Kell	kk (K-)	kk (K-)	kk (K-)
Duffy	Fy(a-)	Fy(a+)	Fy(a+)

CONCLUSION

Tous les groupes sanguins recherchés ont été trouvés identiques chez les deux jumelles. En l'absence d'examen du sang maternel, il est difficile de chiffrer la probabilité de Monozygotisme : celle-ci pourrait être (en tenant compte des génotypes les plus probables chez la mère) supérieure à 0,90.

Grossesse sans incident pathologique particulier.

Accouchement eutocique, pas de souffrance foétale ni réanimation.

Anna pesait 1 kg 400 et sa soeur Fedèle 1 kg 200.

Les deux enfants furent admises dans le service des prématurés de l'Hôpital DEBROUSSE.

Leur séjour fut excellent et au bout de quarante jours, les enfants sont rendues à leur famille et pèsent 3 kgs.

A domicile, elles se portèrent parfaitement bien, jusqu'au 21 Août 1962, date à laquelle Anna a commencé à présenter toux, dyspnée et cyanose qui s'accroissaient au moment des repas. La température était :

- le 22.8.62 : 38°
- le 23.8.62 : 39,3° et 39,5°
- le 24.8.62 : 39°8' et 40°

A l'entrée dans le service, à l'âge de 4 mois, l'enfant pèse 3 kg 800. Elle présente une température de 40°, une dyspnée importante avec tirage sous costal et sus sternal, cyanose et polypnée avec rythme respiratoire à 60 à la minute.

L'examen clinique ne montre ni matité thoracique, ni signes stéthacoustiques, la gorge est très rouge avec muco-pus, le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigts, sa consistance est normale. Sur la radiographie pulmonaire on note un aspect pommelé des deux champs pulmonaires avec accentuation de la trame bronchovasculaire.

L'enfant est placée dans une tente à oxygène et reçoit pénicilline : 400 000 unités internationales, streptomycine : 0,40 g par 24 Heures.

Le 25 AOUT 1962 : la température s'est normalisée et on commence à entendre des râles bronchitiques. Malgré cette chute de température les signes d'insuffisance respiratoire s'aggravent et on ne peut sortir l'enfant de sa tente même pour la faire manger. C'est ainsi qu'on s'est vu obligé de la nourrir par gavage.

HEMOGRAMME : Globules rouges : 4 500.00 ; globules blancs : 9800, hémoglobine 12 g ; valeur globulaire : 0,98 ; polynucléaires neutrophiles : 24 % ; éosinophile : 2 % ; lymphocytes : 36 % ; moyens monocytes : 33 % ; monocytes 5 %.

EXAMEN D'URINE : albumine : 0 ; sucre : 0.

TEST HEPATIQUES : prothrombine : 100 % Mac Lagan
3, 5 U.M.L.

- le 21.9.62 : bilirubine à 2, 3mg % (la bilirubine indirecte est indosable),

- le 28.9.62 : la bilirubine directe était à l'état de traces indosables.

- le 28.9.62: ponction biopsie hépatique. Foie entièrement normal sans signe d'hépatite, ni de surcharge (professeur LABRE).

- Le 3.9.62 : l'enfant présente un épisode diarrhéique assez facilement curable.

La coproculture ne permet pas d'isolement des germes figurés pathologiques, mais la culture sur tissu met en évidence un virus polio type 1.

Les tests de séro-neutralisation tant vis à vis de souches virales connues que du virus propre à l'enfant, restent négatifs. Le rôle pathogène de ce virus ne peut donc être affirmé.

HEMOGRAMME : légère anémie hypochrome avec globules rouges : 4 800.000, globules blancs : 8 800, hémoglobine : 8,1 g, valeur globulaire : 0,64, polynucléaires neutrophiles 22 %, éosinophile : 14 %, basophile : 0, lymphocyte : 48 %, moyens monocytes : 8 %, monocytes : 18 %.

Dès le 7.9.62 la diarrhée de l'enfant avait disparu, la dyspnée avait complètement retrocédé, et l'enfant pouvait être sortie de la tente à oxygène.

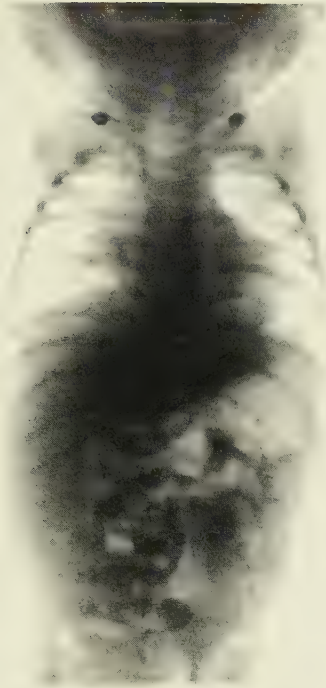


FIGURE 1 : Aspect pommelé des champs pulmonaires et fractures des côtes avec cals.



FIGURE 2 : Double contour clair, fractures de diaphyses fémorales, fracture du péroné gauche, et aspect dysgénésique des points d'ossification au niveau du genou et de la grande tubérosité.

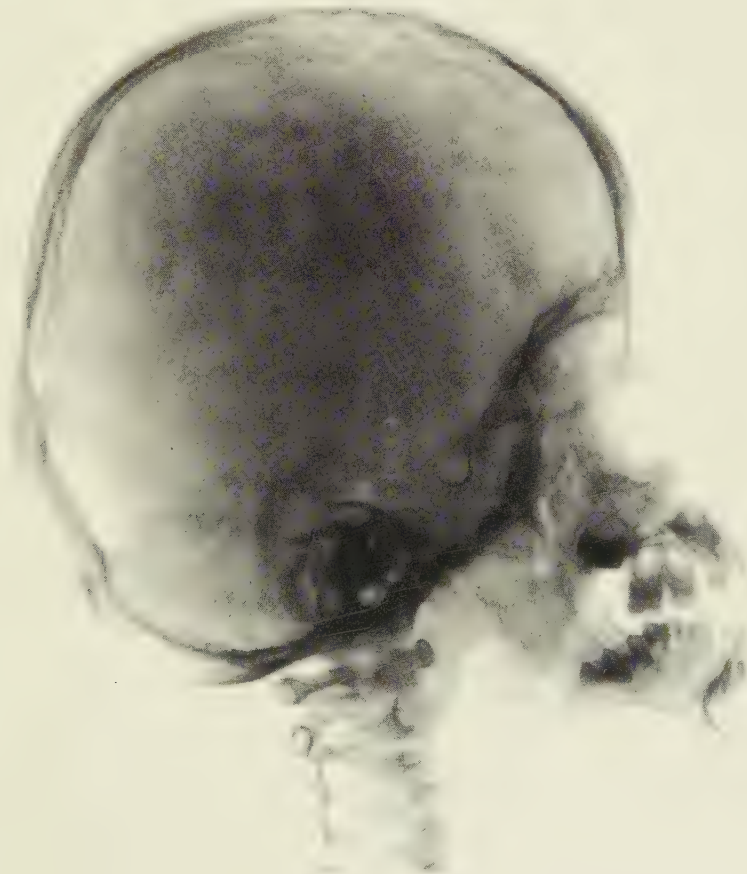


FIGURE 3 : Cr niost nose coronale montrant une petite saillie au niveau des sutures crâniennes et une altération de l'étage postérieur constatée à l'âge de 2 ans.

Le 17/9/62, la radiographie pulmonaire était normale et le même jour, c'est-à-dire 27 jours après le début de la pneumopathie, on découvre un oedème de la cuisse gauche avec immobilisation anormale.

La radiographie pratiquée objective une fracture du 1/3 moyen du fémur sans déplacement ni angulation, fracture qui amène à pratiquer des radiographies de tout le squelette.

Celles-ci montrent :

- de multiples fractures restées jusque-là méconnues au niveau des 2 cubitus,
- des diaphyses fémorales, des côtes avec cals, du péroné gauche,
- un aspect dysgénésique de points d'ossification au niveau de genou et de la grande tubérosité humérale,
- au niveau des épiphyses d'importants signes de rachitisme : élargissement, ligne métaphysaire concave avec aspect dentelé et flou,
- au niveau des diaphyses, une transparence anormalement intense et diffuse de la trame osseuse, un élargissement du canal médullaire, une image de périostite. Les fractures spontanées se manifestent, soit par une solution de continuité floue, soit par un cal osseux hypertrophique.

Au point de vue biologique, hypocalcémie à 66 mgr%, phosphatase alcaline à 25 U.R. et phosphore sérique à 60 mgr%.

Les fractures furent traitées par immobilisation et l'enfant reçut par os : sterogyl 15 gouttes par jour, gluconate de calcium 3 grammes par jour et 2,5 mgr de méthandro-sténolone pendant 25 jours.

Les radiographies pratiquées 21 jours après montrent d'importants cals au niveau des fractures et la disparition des lésions rachitiques.

A partir de ce moment l'évolution fut simple et l'enfant prit du poids jusqu'au jour où elle fut envoyée en pouponnière.

Le 19.9.63 l'enfant est convoquée pour bilan. A l'entrée dans le service, état général florissant, pas de signes rachitiques cliniques biologiques ou radiologiques.

L'hémogramme montre une légère anémie hypochrome avec globules rouges 3.000.000, globules blancs 1.200, hémoglobine 7,1 gr, valeur globulaire 0,80, polynucléaire neutrophile, 44 %, éosinophile 5 %, basophile 0, lymphocyte 14 %, moyens monocytes 15 %, monocytes 22 %.

Cette anémie fut rapidement réparée par un traitement martial.

L'enfant présente une craniosténose coronale montrant radiologiquement d'une part, une petite saillie au niveau des sutures crâniennes, d'autre part, l'altération de l'étage postérieur. La fontanelle était déjà fermée à l'âge de 10 mois. L'index céphalique était à 71,5 chiffre pathologique, le périmètre crânien à 42 cm comme un enfant de 4 mois.

Le fond d'oeil et l'électro-encéphalogramme furent normaux. Ce qui exclu toute indication chirurgicale pour le moment.

Le 11 Juillet 1964 l'enfant est revue au bout de 11 mois pour bilan. Le fond d'oeil, électro-encéphalogramme

normaux.

Périmètre crânien 43,5 cm (normal pour l'âge : 47,5).

Le 26 Janvier 1965 nouveau bilan. Bonne progression pondérale. Périmètre crânien 43,5 cm (normal 48,5 cm).

Petite crête médiane, dépression sus-orbitaire et une certaine exorbitie.

Le fond d'oeil ex aminé à cette époque est pathologique, avec un oedème papillaire net confirmant les signes d'hypertension intracrânienne.

L'électro-encéphalogramme montrait un rythme moins organisé, moins régulier et légèrement ralenti ce qui était en faveur de petites perturbations cérébrales.

L'enfant fut montrée en consultation neuro-chirurgie du Professeur LECUIRE; celui-ci décide d'intervenir et l'enfant fut opérée le 10 FEVRIER 1965 avec succès par reconstitution des sutures avec encapuchonnement périosté.

Le fond d'oeil et l'électro-encéphalogramme pratiqués deux mois après l'intervention sont parfaitement normaux.

Le 2 NOVEMBRE 1965 le périmètre crânien 44,5 cm ; état psychique normal.

N° de l'observation	Année de la publication	Noms d'Auteurs	Poids de naissance en g	Sexe	CARACTERISTIQUES DE L'HEPATITE												DE LA PNEUMOPATHIE						DE LA DYSTROPHIE										MANIFESTATIONS Assocées	EVOLUTION			
					CLINIQUE				BIOLOGIQUES								CLINIQUES				RADIOLOGIQUES		CLINIQUES				BIOLOGIQUES										
					date d'app.	durée	intensité ictere	foie	caractères selles	couleur urine	plasma, seils bil.	bilirubine directe	biopsie du foie	complexes prothrombiniques	électrophorèse protéiques	protides	âge de manifestation	durée	dyspnée cyanose tirage	taux	signes auscultatoires	signes radiologiques	âge de manifestation	durée	rachitisme	tétanie	signes métab.	signes diaphy	fractures	Ca	p	phosphat. alt.					
1	1936	Fruis-Hansen	?	F	2 m.	15 m.	++	+	décol.	foncée	++	42 mg	hépatite dégénérée	altéré	n.	?	-	-	-	-	-	-	13 m.	2 m.	----	0	----	-	+	82 mg	25	60 U.B.	hypotrophie, anémie hypochrome	excellente			
2	1958	Rossier	1 100	M	1 m.1/2	4 m.	+++	+	décol.	foncée	+++	170 mg	0	altéré	?	?	3 m.	1 m.	marqué	+	raies crépitanes fins aux deux bases	diminution de la transparence, trame réticulée acisaurite droite,	4 m.	2 m.	-	±	+	+	0	80 mg	-	-	-	sousmaxillite staphylococcique	excellente		
3	"	"	1 100	F	2 m.	2 m.	+	+	décol.	foncée	++	110 mg	0	altéré	?	?	3 m.	1 m.	léger	+	raies crépitanes aux bases	diminution de la transparence du champs pulm., opacité du sommet droit, images micronodulaires	3 m.1/2	2 m.	+	0	++	++	++	65 mg	40	-	-	-	-	excellente	
4	"	"	875	F	4 m.1/2	10 j.	+	+	± décol.	foncée	?	?	0	altéré	?	?	4 m.	20 j.	léger	+	-	aspect granité	5 m.1/2	1 m.1/2	++	0	+	+	0	-	-	-	-	-	-	excellente	
5	"	"	1 200	M	2 m.	2 m.	+++	++	décol.	foncée	+++	300 mg	0	?	?	?	2 m.	15 j.	marqué	+	-	élargissement du pédicule vasculaire diminution de la transparence pulmonaire	3 m.	1 m.	±	0	+	+	0	-	-	-	-	-	splénomégalie	excellente	
6	"	"	1 225	M	2 m.	15 j.	+	n.	décol.	foncée	++	?	0	?	?	?	3 m.	1 m.	très intense avec mousse aux lèvres	+	raies secs aux bases	opacité du sommet droit, acisaurite droite aspect granité	4 m.1/2	1 m.1/2	±	0	+	0	-	-	-	-	-	-	diarrhée avec déshydratation	excellente	
7	"	"	980	M	0	0	0	n.	n.	n.	-	-	-	-	-	-	15 j.	4 m.	très marqué	++	raies crépitanes aux bases	images micronodulaires et image latérocardiaque	3 m.	2 m.	±	0	+	+	++	89 mg	38	-	-	-	sousmaxillite, emphysème généralisé phosphaturie	mort par pneumopathie	
8	"	"	960	F	0	0	0	n.	n.	-	-	-	-	-	-	-	2 m.	15 j.	léger	+	-	léger voile du champ pulmonaire	4 m.	3 m.	+	±	++	++	+	103 mg	-	-	-	-	sousmaxillite	bonne, coxavara	
9	"	Royer	1 300	F	néonatal.	4 m.	+	-	n.	n.	?	?	?	?	?	?	3 m. 1/2	1 m.	léger	+	-	images micronodulaires	2 m.1/2	5 m.	+	0	+	+	++	80 mg	40	-	-	-	syndrome de De Toni-Debré-Fonconi transitoire	excellente	
10	communiqué per.	"	1 600	M	néonatal.	3 m.1/4	++	++	décol.	foncée	+	56 mg	-	-	-	61 g	4 m.	1 m.	marqué	+	raies diffus et craquements	atelectasie de lobe supérieur droit	4 m.	5 m.	+	++	+	+	++	69 mg	48	24 U.B.	-	-	-	excellente	
11	1960	Lamy	2 050	M	1 m.	6 m.	-	++	décol.	foncée	+++	131 mg	cirr.	n.	-	80 g	3 m.	3 m.	léger	+	-	grandes opacités floues bilatérales hilifuges	4 m.	3 m.	++	0	+	+	+	90 mg	31	4,2 U.B.	hippocratisme digital cirrhose, emphysème et insuffisance resp.	mort par cirrhose			
12	1961	Lefong	1 750	M	2 m. 8 j.	2 m.	+	++	décol.	foncée	++	58 mg	0	altéré	n.	74 g	2 m.1/2	10 j.	léger	+	-	diminution de la transparence opacités floues	3 m.	1 m.1/2	+	0	+	+	0	66 mg	49	-	-	-	staphylococcie	excellente	
13	"	"	1 300	?	4 m.	3 m.	+	++	décol.	foncée	++	55 mg	hépatite	altéré	n.	65 g	5 m.	2 m.	très marqué	+	raies bronchitiques disséminées	grandes opacités floues bilatérales à point de départ hilifuge	3 m.	2 m.	+	0	±	±	0	88 mg	49	20,2	-	-	splénomégalie purpura pétiérial	mort par pneumopathie dyspnéique	
14	"	"	1 700	?	1 m.1/2	4 m.	+	++	décol.	foncée	++	52 mg	hépatite	altéré	n.	62 g	3 m.1/2	1 m.	léger	+	discret	léger voile	3 m.	1 m.1/2	++	+	+	+	0	66 mg	31	3 U.B.	-	-	-	excellente	
15	"	"	3 050	?	15 j.	1 m.1/2	+++	++	décol.	foncée	++	94 mg	hépatite	altéré	2/3	67 g	1 m.	1 m.	0	+	raies crépitanes et sous crépitanes roncus	léger voile	1 m.	1 m.	±	0	+	0	0	85 mg	51	13,4	-	-	staphylococcie cutanée otite suppurée	excellente	
16	"	"	1 510	"	2 m.1/2	1 m.	+	++	décol.	foncée	++	300 mg	0	altéré	n.	63 g	2 m.	5 m.	léger	+	discret	léger voile	3 m.	2 m.	-	0	++	++	++	85 mg	30	10,5	-	-	splénomégalie	excellente	
17	"	"	1 260	"	5 m.	4 m.	++	-	-	-	-	-	-	-	n.	5 m.	2 m.	léger	++	discret	grandes opacités floues hilifuges	5 m.	4 m.	+	0	+	+	0	74 mg	43	8,8	-	-	-	excellente		
18	"	"	3 450	"	1 m.	10 j.	++	++	décol.	foncée	++	70 mg	rétons, intra-lobulaire	peu altéré	n.	55 g	3 m.	8 j.	marqué	+	raies crépitanes et sous crépitanes dans les bases	diminution de la transparence, grandes opacités floues hilifuges	3 m.	3 m.	+	0	+	0	0	84 mg	64	-	-	-	splénomégalie, virus E.C.H.O.	excellente	
19	"	"	1 650	"	2 m.1/2	1 m.1/2	+	n.	décol.	foncée	+	44 mg	+	?	altéré	0	52 g	2 m.1/2	2 m.	marqué	-	-	aspect granité discret	2 m.1/2	1 m.1/2	±	++	+	+	0	50 mg	-	19,6	-	-	-	excellente
20	"	"	2 380	"	1 m.1/2	2 m.	+	++	décol.	foncée	++	48 mg	rétons, intra-lobulaire	± altéré	2/3	63 g	2 m.	3 m.	marqué	++	raies secs et roncus	opacités, aspect granité	1 m.1/2	2 m.1/2	+	++	+	+	0	50 mg	37	21	-	-	splénomégalie	excellente	
21	"	"	1 350	"	2 m.	21 j.	++	n.	décol.	foncée	+	70 mg	0	-	0	0	2 m.	2 m.	discret	+	-	-	2 m.	2 m.	+	+	+	+	0	80 mg	45	-	-	-	-	excellente	
22	"	"	900	"	2 m.	?	+	+	décol.	foncée	+	72 mg	0	altéré	2/3	57,3 g	2 m.	5 m.	léger	+	discret	discret granité pulmonaire	2 m.	2 m.	+	+	+	+	0	78 mg	57	3,7	-	-	splénomégalie staphylococcie	mort par pneumopathie	
23	"	"	2 090	"	1 m.1/2	1 m.	+	++	décol.	foncée	+	56 mg	0	altéré	2/3	-	2 m.	3 m.	léger	-	-	discret	2 m.	2 m.	±	0	+	0	0	60 mg	-	7,1	-	-	splénomégalie staphylococcie colibacillose	excellente	
24	"	"	1 100	"	2 m.1/2	1 m.7 j.	-	-	décol.	foncée	+	41 mg	+	?	altéré	n.	68 g	-	-	-	-	-	2 m.1/2	1 m.1/4	+++	-	0	++	0	51 mg	-	-	-	-	-	-	excellente
25	"	Monnet	1 700	M	1 m.1/2	1 m.	+	++	?	foncée	+	-	-	-	-	-	2 m.	10 j.	léger	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	splénomégalie déshydratation, abcès de la marge de l'anus	excellente	
26	"	"	1 200	F	2 m.3/4	3 m.	+	++	?	foncée	++	42 mg	0	-	-	-	24 j.	12 m.	très marqué	-	discret	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	excellente
27	"	"	1 300	M	1 m.1/2	?	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 m.1/2	25 j.	léger	+	-	aspect granité	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	splénomégalie anémie, otite suppurée	bonne
28	1964	Boissière	1 500	F	néant	0	0	n.	n.	n.	0	0	0	0	0	0	3 m.1/2	20 j.	léger	-	-	diminution de transp.	3 m.	2 m.	+++	0	++	+	++	82 mg	52	44 U.B.	-	-	-	bonne, subluxation de la hanche	
29	"	"	1 260	M	4 m.1/2	20 j.	+	-	décol.	foncée	+	47 mg	0	altéré	2/3	50 g	4 m.	2 m.	léger	-	-	diminution de transp. A.T.B.V.	2 m.	4 m.	+++	0	+	+	+++	80 mg	40	24	-	-	-	lymphangite staphylococcique	excellente
30	"	l'Hirondel	1 600	F	2 m.	15 j.	++	+	décol.	foncée	-	16 mg	0	0	0	0	2 m.1/2	7 j.	discret	+	-	A.T.B.V.	2 m.1/2	1 m.	++	0	+	+	++	-	-	-	-	-	-	otite suppurée	excellente
31	1965	Gaillard	1 400	F	-	-	-	+	n.	n.	n.	n.	n.	n.	n.	n.	4 m.	2 m.	marqué	+	signes bronchitiques	aspect-pomellé dans les deux bases	5 m.	1 m.	++	-	±	+	+++	66 mg	60	25	-	-	-	otite suppurée, hypotrophie, diarrhée, virus Polio I, craniosténose	excellente

- D E U X I E M E P A R T I E -

CHAPITRE I

- ETUDE CLINIQUE -
=====

Elle est basée sur 29 observations de la littérature, une observation qui nous a été obligeamment communiquée par Monsieur le Professeur ROYER, et la nôtre.

Le syndrome de FRIIS-HANSEN ROSSIER est caractérisé par quatre manifestations fondamentales.

A - LA PREMATURITE -

Elle se rencontre 29 fois sur 31 cas.

Elle joue un grand rôle, il est évident qu'un enfant né avant terme, ayant un poids faible, est très fragile et que son développement est plus délicat que celui d'un enfant né à terme.

Le poids de naissance de nos observations s'échelonne entre 875 et 3450 grammes. Nous avons relevé :

- 4 cas de moins de 1000 grammes (4,7,8,22).
- 15 cas entre 1000 et 1500 grammes (observ. n° 2, 3, 5, 6, 9, 13, 17, 21, 24, 26, 27, 28, 29, 30 et 31).
- 9 cas entre 1500 et 3000 grammes (observ. n° 15, 18).

Les causes de la prématurité sont souvent obscures, mais dans 16 cas une étiologie peut-être invoquée :

- 6 cas de grossesses gémellaires (obs. 6, 11, 19, 21, 22 et 31)
- 2 cas de grossesses triples (observ. 4 et 7)
- 1 cas d'hépatite de la mère au 7ème mois de la grossesse (obs n° 15).
- 2 cas d'albuminurie (obs. 27, 28)
- 1 cas de rupture prématurée des membranes (obs 5)
- 3 cas de métrorragie et endométrite (obs. 10 et 30)
- 1 cas de métrorragie, endométrite et albuminurie
-(obs n° 29)

B - L'ICTERE - est le symptôme chef de file, il est observé dans 27 cas sur 31.

1 - Date d'apparition : c'est le signe le plus précoce, en effet il est :

- le premier dans 17 cas (obs. 1, 2, 3, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 23, 24, 25 et 30).
- contemporain de la pneumopathie dans 3 cas (obs. 4, 5, 21)
- contemporain de la dystrophie osseuse 1 cas (obs n° 17)
- contemporain de la dystrophie et de la pneumopathie dans 2 cas (obs. n° 19 et 22)
- le dernier, c'est-à-dire après la pneumopathie et la dystrophie osseuse dans 4 cas (obs 16, 26, 27, 29).

- cette apparition de l'ictère est presque toujours observée entre la fin du premier mois et la fin du troisième avec une nette prédilection pour la fin du 2ème mois. (obs. n° 1, 3, 5, 6 et 21, 22, 24, 30). Il peut parfois être plus tardif, survenant au 4ème ou 5ème mois (observations n° 4, 13, 17, 29). Il est rarement précoce ; néo-natal (observ. n° 9 et 10), ou dans la 3ème semaine de la vie (observ. n° 15).

2 - Signes cliniques :

Les signes généraux tels que : diarrhée, vomissements, anorexie, fébricule, légère chute de poids sont négligeables ou nuls. En général il n'y a pas de retentissement sur l'état général.

L'ictère fut variable :

- dans son intensité : le plus souvent très modéré (16 cas), parfois intense (9 cas, rarement moyen (1 cas).

- dans son aspect, car les auteurs signalent souvent des variations quotidiennes d'intensité.

Les urines sont foncées contenant des sels et pigments biliaires dans 23 cas et les selles sont constamment décolorées.

- dans l'ensemble, l'hépatomégalie fut estimée à trois travers des doigts du rebord costal. La rate fut augmentée de volume dans 9 cas (observ. n° 5,13,15,16,18,20,22,23 et 28)/

3 - Signes biologiques :

Les examens biologiques sont certes d'un grand intérêt. et nécessaires pour affirmer avec certitude l'atteinte ou non de la cellule hépatique, mais des difficultés techniques ont fait que certains auteurs n'ont pratiqué que des bilans incomplets.

La perturbation du complexe prothrombique est le témoin le plus fidèle à cet âge. Ce complexe est altéré chez 15 malades sur 20 où l'examen a été possible. (obs. n° 1,2,3, 12,13,14,15,16,17,18,20,22,23,24,27).

Cet abaissement du taux de prothrombine et de proconvertine, quoique souvent important, n'était jamais accompagné de manifestations hémorragiques sauf l'observation n° 11 qui a présenté une hépatite cirrhogène.

La pro-accélérine n'a jamais été altérée dans les cas où elle a été dosée.

L'augmentation de la bilirubine directe glycurono-conjuguée traduit la retention biliaire. Elle est constante lorsqu'il y a ictère. Le dosage a été pratiqué dans 21 cas et a donné les résultats suivants :

- 16 mgr°/°° dans un cas (observ. n° 30)
- 30 mgr °/°° dans deux cas (observ. n° 5 et 16)
- 40 à 50 mgr°/°° dans 6 cas (1,19,20,24,26,29)
- 50 à 100 mgr °/°° dans 9 cas (10,12,13,14,15,18, 21,22 et 23)
- 100 à 200 mgr °/°° dans 3 cas (observ. 2,3 et 11)

A noter qu'il n'y a jamais d'hyperbilirubinémie indirecte importante.

4 - Examen histologique :

Il a pu être fait sur prélèvements retirés par ponction biopsie dans 9 cas et par examen des pièces nécropsiques dans 3 cas.

La ponction biopsie a montré dans :

- 1 cas : parenchyme hépatique normal (observ. n°31)
- 3 cas : une retention intralobulaire, une surcharge biliaire avec signes de souffrance cellulaire (observ. n° 18, 19, 20)
- 1 cas : de nombreuses inclusions lipoïdiques (n° 1)

- 4 cas : (observ. n° 13, 14, 15, 24). des lésions cellulaires avec plages, des cellules claires, vacuolisées, inégales entre elles à cytoplasme granuleux, à plusieurs noyaux pycnotiques et des altérations des espaces portes épaissis avec de nombreuses cellules inflammatoires.

L'architecture du foie était toujours conservée et l'on n'a jamais rencontré des travées de sclérose.

L'examen du foie, après autopsie a été fait dans 3 cas (11, 13 et 22), dans l'un (n° 11) on a trouvé de considérables lésions de cirrhose disséquante ictéri-gène. Dans le cas 13, le foie était un peu atrophie, pesant 150 grammes (200 grs poids normal à cet âge). à surface lisse, à bords tranchants, coloration verdâtre avec altération du parenchyme.

Dans l'observation n° 22 on a trouvé un gros foie vert sombre avec un granité visible à jour frisant à la coupe histologique pas de réticulation blanchâtre nette. Peut-être en existe-t-il une au niveau de l'obe gauche où l'on voit mieux le granité en surface. Ces deux derniers cas 13 et 22, la mort a été due à une insuffisance respiratoire et non ^{par} lésions du foie.

5 - L'évolution -

Elle est presque toujours bénigne, puisqu'on ne note qu'un seul décès par cirrhose, mais assez longue.

L'appréciation de la durée d'évolution est difficile, car la date de disparition d'un ictère est difficile à apprécier. Toutefois en tenant compte de la

coloration de la peau ; de la disparition des sels biliaires dans les urines et de l'hyperbilirubinémie, l'évolution des 25 observations des survivants semble pouvoir être chiffrée de :

- 7 jours à 1 mois dans 10 cas (1,4,6,16,18,21, 23,25,29 et 30)
- 1 à 2 mois dans 8 cas (3,5,12,15,19,20,24,26)
- 2 à 4 mois dans 6 cas (2, 9,10,13,14,17).
- plus de 4 mois dans un cas d'observation n°27.

Cette durée est partiellement sous la dépendance du poids de la naissance ; en effet, les 18 ictères ayant duré moins de deux mois ont un poids de naissance moyen d'environ 1650 grammes, alors que les ictères ayant duré plus que ce délai ont un poids de naissance moyen d'un peu plus de 1300 grammes. Notons toutefois que le poids moyen des 5 enfants n'ayant pas eu d'ictère est de 1225 Gr.

C - LA PNEUMOPATHIE -

Considérée comme presque constante, la pneumopathie est présente dans 29 cas sur 31 que nous avons colligés, (elle manque seulement dans les cas d'observ. n° 1 et 24).

I - Date d'apparition -

Elle se fait avec une nette prédilection dans le 2ème mois de la vie comme l'ictère. Elle est rarement précoce avant le 2ème mois (obs. 7, 15, 25, 26 et 27). Exceptionnellement tardive (observ. 10, 13 et 17).

La pneumopathie débute habituellement avec un certain retard par rapport à l'ictère.

Sur les 25 cas où les deux manifestations ont existé :

a) elle le suit :

- 14 fois de 15 jours et 3 mois (obs. 2, 3, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 23, 25 et 30),
- 1 fois de 4 mois (ob. n° 10)

b) elle est contemporaine de l'ictère 5 fois (observ. 5, 17, 19, 21, 22).

c) 5 fois elle a précédé ce dernier d'une quinzaine de jours (ob. n° 4, 16, 26, 27 et 29).

II - Tableau Clinique -

Il reste à peu près le même dans toutes les observations considérées ; le début est souvent progressif et très rarement aigu.

Le premier signe est une dyspnée progressivement croissante, exagérée surtout au moment des repas.

Elle passe quelquefois inaperçue.

Au bout de quelques jours à deux semaines, apparaissent une polypnée permanente, un tirage, une cyanose péribuccale, des accès de toux.

La gravité peut aller jusqu'à réaliser un tableau de détresse respiratoire, mais il est rare que la pneumopathie soit cliniquement latente, et, d'expression purement radiologique (obser. 4, 19, 23.).

L'examen clinique est souvent pauvre et se borne au maximum à la constatation de râles crépitants ou sous-crépitanants, et de râles bronchitiques aux bases.

La pneumopathie s'accompagne souvent de fléchissement très marqué de l'état général avec tachycardie mais sans signe de défaillance cardiaque.

III - Examen radiologique -

Il est beaucoup plus riche et montre l'existence des trois types d'images.

a) Une accentuation de la trame bronchovasculaire assez dense allant du hile à la périphérie des deux champs pulmonaires dont la transparence est diminuée.

b) Des opacités nodulaires non homogènes à contours flous et irréguliers, à maximum périhilaire, pouvant atteindre les deux sommets et prédominer d'un côté. A la radioscopie, l'image courante observée est celle d'une grisaille nonhomogène des deux champs pulmonaires qui rappelle les poumons rachitiques bien connus.

c) En outre, fréquemment des images de bronchosténose avec soit un aspect atélectasique : images denses, uni ou poly-segmentaires, soit des images emphysémateuses par bronchosténose incomplète, segmentaires ou limitées à des simples bulles.

Il faut signaler qu'il n'a jamais été observé d'épanchement pleural ni de rupture des bulles d'emphysème.

IV - Evolution -

Elle se fait habituellement selon un mode subaigu^{en} une ou plusieurs poussées de quelques jours à quelques semaines, pendant lesquelles l'état général de l'enfant est précaire ; la polypnée est la cyanose deviennent permanentes, aggravées par les repas, la mobilisation et la toux.

Cette pneumopathie répond très mal aux antibiotiques et à la corticothérapie, mais est influencée par le traitement vitaminocalcique.

Le nettoyage des images radiologiques est long à obtenir.

La durée de la pneumopathie est en règle assez longue.

- 13 fois 1 mois ou moins,
- 10 fois 1 à 2 mois
- 4 fois plus de 2 mois et 12 mois dans l'observation n° 26.

Elle est sans rapport avec le poids de la naissance.

La guérison est presque constante, 25 cas sur 29,3 sont morts à la suite d'insuffisance respiratoire. Malgré tout cette pneumopathie reste assez grave en raison de son retentissement sur l'état général et de la stagnation pondérale prolongée qu'elle provoque.

D - LA DYSTROPHIE OSSEUSE OSTEOMALACIQUE -

Cette manifestation est la dernière à apparaître. Elle se situe de 1 à 5 mois après l'ictère. Une fois seulement où elle a précédé (obs 29). Elle est présente dans 28 cas sur 31 (les 3 observ. qui ne présentent pas de manifestations ostéomalaciques sont 25, 26 et 27). Il est difficile en réalité d'assigner une date précise au début de l'ostéomalacie, car les signes cliniques sont souvent absents, et les signes radiologiques tellement évidents lors du premier cliché qu'on a peine à imaginer qu'elle n'existait pas depuis déjà plusieurs semaines.

1 - Signes cliniques -

Ils sont réduits souvent à la constatation des signes courants de rachitisme ; chapelet costal, bourrelet épiphysaire.

Parfois cependant la découverte des cals hypertrophiques des fractures spontanées du gril costal ou d'une angulation des os longs, oriente d'avantage l'attention du clinicien et incite à pousser les investigations ; mais il n'en est pas toujours ainsi. L'observation de FRIIS-HANSEN (observ. n° 1) présentait une ostéomalacie si intense et les os étaient si mous que les extrémités des membres pouvaient être courbées dans n'importe quel sens comme s'il n'y avait pas eu d'os.

Assez souvent les fractures spontanées des os longs entraînent une impotence fonctionnelle douloureuse avec parfois un aspect inflammatoire des parties molles

(comme dans les observations n° 28, 29 et 31) rendant le diagnostic difficile si on ne fait pas de radiographie.

2 - Les signes radiologiques sont particuliers.

Il existe :

a) Des signes diaphysaires au niveau des os longs surtout humérus et fémur :

- transparence anormalement intense et diffuse de la trame osseuse qui présente un aspect délavé,
- élargissement du canal médullaire,
- images de pseudopériostite : double contour avec ligne périostée peu intense mais bien individualisée, parallèle à l'axe de la diaphyse et distincte de la corticale, dont elle est séparée par un espace clair.

- des fractures multiples spontanées ont été rencontrées dans 15 cas sur 31. Le plus souvent, elles sont passées cliniquement inaperçues. Elles se traduisent soit par une solution de continuité d'autant plus floue que la trame osseuse est un peu opaque, soit par des cals osseux hypertrophiques.

b) Les signes métaphysaires sont constitués par des lésions rachitiques :

- évasement en cupule,
- aspect peigné, fragmenté de la ligne d'ossification
- retard d'apparition des points d'ossification qui prennent souvent un aspect flou, fragmenté et irrégulier.

c) Enfin, l'existence des fractures sur le gril costal semble constante.

Elles sont souvent mal individualisées et incomplètes, elles siègent en règle à l'union 1/3 postérieur et du 1/3 moyen de l'arc costal, s'éloignant progressivement de la ligne médiane à mesure qu'elles atteignent les côtes inférieures.

La constance de ces fractures costales est remarquable et explique en partie le gêne respiratoire par diminution de l'ampliation thoracique. Elles jouent probablement un rôle mécanique de premier plan dans la genèse de la pneumopathie.

3 - Les signes biologiques -

Le dosage des phosphatases alcalines est d'interprétation délicate chez les enfants qui présentent simultanément un ictère de type rétentionnel et un syndrome ostéomalacique.

C'est évidemment une double raison pour qu'elles soient élevées.

Afin de faciliter les comparaisons, nous avons exprimé tous nos résultats en unités BODANSKY les plus souvent utilisées en admettant qu'une unité ROBERT est sensiblement égale à 4 unités BODANSKY et que 2,5 unités KING AMSTRONG sont sensiblement égales à une unité B.

De la sorte on voit que les taux ont été: de moins 5 unités c'est-à-dire normaux dans les observations 11, 14 et 22, entre 5 et 10 unités probablement pathologiques dans les observations 17 et 23, et supérieurs à 10 unités (pathologiques) dans les cas 13, 15, 16, 18, 19, 20, 24, 31.

Comme le signalent beaucoup d'auteurs, il n'y a pas de rapport direct entre le taux de phosphatase et la calcémie, ou l'importance clinique de l'ostéomalacie, ni avec l'intensité, la durée ou la gravité de l'ictère. L'intrication des 2 causes en est peut-être responsable.

La phosphorémie dosée dans 21 cas était comprise entre 19 et 64 mgrs c'est-à-dire normale ou abaissée et sans relation non plus avec la calcémie, l'ostéomalacie et l'ictère.

La calcémie a été étudiée dans 26 des 31 cas ; son taux variait entre 70 et 80 mgrs dans les 17 cas (cf. tableau), il était inférieur à ces chiffres dans 9 cas.

L'intensité des signes cliniques de tétanie observée dans 8 cas était grossièrement liée à l'importance de l'hypocalcémie. Il en est ainsi dans les obs. 19 et 20, où la calcémie était de 50 mgrs. Cette hypocalcémie grave se manifestait par des crises convulsives ayant nécessité un traitement vitaminocalcique à raison de 5.000 U. de vitamine D 2 et 3 grammes de calcium (gluconate, chlorure ou phosphate) pendant 6 semaines pour revenir aux chiffres normaux entre 90 et 100 mgrs.

A côté des crises graves, on constate fréquemment des manifestations mineures qui se limitent seulement à : hyperreflexie et signe de CHVOSTEK.

Ces manifestations mineures furent observées dans 12 cas où le taux de calcémie était :

- 5 fois inférieur à 70 mgrs (n° 3, 10, 14, 19, 20),
- 6 fois entre 70 et 80 mgrs (n° 2, 7, 13, 16, 21 et 22)
- 1 fois où la calcémie était à 103 mgrs (n° 8).

4 - L'évolution de la dystrophie ostéomalacique
est assez longue:

- 1 mois dans 4 cas, observ. 5, 15, 30, 31.
- 1 mois 1/2 à 2 mois dans 16 cas, observ. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 13, 14, 16, 19, 21, 22, 23, 24, 28.
- 2 mois à 5 mois dans 8 cas, observ. 8, 9, 10, 11, 17, 18, 20, 29.

Cette évolution a été favorable dans presque tous les cas, mais il faut noter la possibilité de sequelles : BOSSIERE et ROSSIER ont signalé la persistance d'une altération du noyau de la tête fémorale qui a abouti à la constitution d'une coxa-vara droite (n° 8), et une subluxation de la hanche (n° 29). Notre malade a présenté ultérieurement une craniosténose coronale qu'il a fallu faire opérer à l'âge de trois ans, fait qu'il convient peut-être de rapprocher des craniosténoses du rachitisme vitamino-résistant hypophosphotémique.

E - A COTE DE CES MANIFESTATIONS qui constituent la triade de base de ce syndrome curieux, il y a lieu de signaler CERTAINES MANIFESTATIONS CLINIQUES ASSOCIEES -

Manifestations infectieuses :

- Staphylococcie : 6 cas (n° 2, 12, 15, 22, 23, 29)
- Diarrhée avec déshydratation, 2 cas (GAILLARD et ROYER) avec syndrome TONI-DEBRE-FONCONI dans le dernier cas.
- Sousmaxillite et phosphaturie : cas n° 7
- Virose : E.C.H.O. : cas n° 18
- Polio type I - cas n° 31

- Pneumocystis carinii : 1 cas (n° 13)

Il s'agit vraisemblablement de surinfection sur terrain fragilisé ; encore que dans notre cas il semble s'agir d'un portage simple de virus Polio.I.

Le purpura thrombopénique (cas 13) est peut-être également d'origine infectieuse.

L'anémie hypochrome est assez fréquente comme le signale LELONG. Elle existe presque chez tous ses petits malades et on la signale aussi dans les observ. 9, 11, 28 et 31.

F - PRONOSTIC D'ENSEMBLE -

La bénignité de l'affection est donc presque surprenante puisqu'on a pu observer 27 guérissons sur 31 cas malgré la prématurité, la longue durée de l'hépatite et de l'insuffisance respiratoire, ainsi que les risques de surinfection.

CH A P I T R E I I

- FORMES CLINIQUES -

Notre étude portant sur 31 cas nous a amené à considérer qu'à côté de la forme complète (20 cas) il existe incontestablement des formes dissociées ce qui ne saurait surprendre, car ce fait est de règle dans les affections comportant un ensemble symptomatique assez complexe. Il est d'ailleurs admis implicitement par tous les auteurs. En effet, si certains récusent quelques observations en raison de leur caractère dissocié -(H. BOISSIERE, R. CAGNAT, M. POISSONNIER et S. D'ANGELY pour les observations de P. MONNET et J. TOURNIAIRE), ils en admettent d'autres également incomplètes (obs. 1, 7, 8, 15, 18, 24, 25, 26, 27, 28, 31).

1) Dans ces conditions, leur point de vue ne peut être retenu. En relisant les différentes observations admises par la majorité des auteurs, on constate que chacun des éléments de la tétrade caractéristique peut faire défaut. On ne voit donc pourquoi, l'absence d'un signe plutôt que d'un autre devrait suffire à faire contester le diagnostic.

2) Nous n'avons toutefois pas osé retenir les observations ne comportant que deux des éléments de l'ensemble symptomatique, non que nous pensions qu'elles ne font certainement pas partie du syndrome, mais parce qu'elles sont trop critiquables pour en tenir compte dans une étude à laquelle manque tout critère biologique ou immunologique de certitude. C'est ainsi que nous avons éliminé une des

observations de LELONG où n'existaient que la prématurité et la dystrophie osseuse.

Cette conception nous paraît avoir le plus grand intérêt non seulement au point de vue nosologique, mais surtout parce que toute conception pathogénique devra tenir compte du fait qu'aucun de ces symptômes n'est obligatoire et qu'il n'y a pas de succession chronologique fixe des différentes manifestations.

Quoi qu'il en soit, il nous semble qu'on peut affirmer qu'il existe :

A - FORME COMPLETE -

- prématurité, ictère, pneumopathie, ostéomalacie (observations n° 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 29, 30.).

B - FORMES DISSOCIEES -

- 1) Forme sans prématurité : obs. 15, 18
- 2) Forme sans ictère, obs 7, 8, 28, 31;
- 3) Forme sans pneumopathie : obs 1, 24,
- 4) Forme sans ostéomalacie : obs 25, 26, 27.

- C H A P I T R E I I I -

- D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L -

Le diagnostic différentiel ne se pose pas si l'on se trouve en présence de l'association d'au moins 3 des signes de la tétrade séméiologique, car il suffit de connaître l'existence de ce syndrome pour l'affirmer sans risque d'erreurs. Toutefois, étant donné que la séméiologie ne se complète que progressivement et assez lentement, le diagnostic sera souvent hésitant devant le premier symptôme. En effet :

A - SI L'AFFECTION COMMENCE PAR L'ICTERE -

1) Le diagnostic d'ictère par immaturité hépatique c'est-à-dire par déficit de la glycuronoconjugaison ne se pose pratiquement pas étant donné sa date d'apparition et l'existence d'une hyperbilirubinémie indirecte.

2) Ce même caractère élimine les ictères par hémolyse. En outre il n'y a pas d'anémie importante dans le syndrome FRIIS-HANSEN ROSSIER.

3) Les hépatites infectieuses à germes banals ou parasitaires, outre qu'elles surviennent habituellement plus tôt que celles du syndrome qui nous intéresse, sont éliminées aisément par les examens bactériologiques ou sérologiques qui leur sont propres.

4) L'hépatite herpétique, à virus de coxsackie, ou celle de la maladie des inclusions cytomégaliqes seront également assez facilement éliminées en raison de leur date de survenue, de leurs signes d'accompagnement fort différents et de leur gravité, sans commune mesure, avec celle de la polydystrophie du prématuré.

5) Le diagnostic avec les ictères par atresie de voies biliaires intra ou extra hépatiques pourrait être plus délicat. Notons seulement :

- que l'ictère de la polydystrophie est exceptionnellement précoce, il ne s'accompagne pas d'hépatosplenomégalie importante,

- que l'ictère de l'atrésie est exceptionnellement tardif, survient rarement chez un prématuré et s'accompagne en règle d'une nette hépatosplenomégalie.

6) Le seul diagnostic véritable est celui qui se pose avec le syndrome bile épaisse dont notre syndrome a tous les caractères. Pour la majorité des auteurs il n'y a pas lieu à un véritable diagnostic différentiel puisqu'ils considèrent le syndrome de FRIIS-HANSEN-ROSSIER comme un cas particulier du syndrome bile épaisse. Nous exposerons les différents arguments en faveur et contre cette thèse dans notre étude pathogénique.

B - SI LA PNEUMOPATHIE EST LE PREMIER SIGNE -

il conviendra d'éliminer :

1) La mucoviscidose en raison de l'absence, d'ailleurs contingente, des troubles digestifs et surtout

du test de la sueur. L'aspect radiologique pulmonaire du syndrome FRIIS-HANSEN-ROSSIER n'est d'ailleurs nullement celui d'une mucoviscidose.

2) Les pneumopathies virales et à germes banales dont le caractère est beaucoup plus aigu et les signes radiologiques différents.

3) Les pneumopathies tardives du prématuré :

a) Pneumonie interstitielle à pneumocystis carinii dont elle a de nombreux caractères : polypnée, dyspnée, apyrexie, auscultation pratiquement normale, hépato-splénomégalie. La radiologie permet le diagnostic en montrant l'évolution hilifuge de cette dernière, les opacités homogènes, diffuses, bilatérales, plus ou moins symétriques, maxima dans la moitié supérieure des deux champs pulmonaires, associées secondairement à l'existence des nodules atélectasiques et d'emphysème. Rappelons qu'elle a pu s'associer une fois à notre syndrome.

b) Le syndrome WILSON et MIKITY qui présente également polypnée, cyanose, auscultation subnormale et apyrexie, mais qui montre souvent un emphysème thoracique, un wheezing et une asystolie droite, alors que radiologiquement il existe des images infiltratives diffuses avec aspect réticulé ou nodulaire.

4) Quant au poumon rachitique, il faut reconnaître que le syndrome FRIIS-HANSEN-ROSSIER en a tous les caractères poussés à l'extrême, ainsi que la lente regression sous l'influence de la vitamine D.

C - SI L'OSTEODYSTROPHIE EST LE PREMIER SIGNE -

la séméiologie diffuse est tellement caractéristique qu'elle ne prête guère à discussion : le scorbut, la fragilité osseuse congénitale ne peuvent même pas être discutés.

Seul le rachitisme mérite d'être pris en considération, mais si notre syndrome en a les caractères métaphysaires, les fractures, les conséquences pulmonaires, il faut aussi noter :

- que les manifestations sont beaucoup plus importantes que celles du rachitisme non traité le plus sévère que l'on observe chez l'enfant ayant reçu des doses correctes de vitamine D,

- que l'atteinte diaphysaire n'est pas de type rachitique. C'est pour ces raisons que tous les auteurs parlent d'ostéomalacie.

CHAPITRE IV

E T I O P A T H O G E N I E

Le syndrome que nous avons envisagé jusqu'ici du point de vue clinique pose de nombreux et délicats problèmes tant de point de vue pathogénique que des rapports existant entre les différentes manifestations : il nous semble que les conceptions classiques peuvent porter à critiques ; aussi exposerons-nous successivement :

A - Les conceptions classiques1- Nature du syndrome hépatique

De nombreux arguments plaident en faveur d'une étiologie virale sur le plan épidémiologique, biologique et histologique. (Friis-Hansen, Rossier, Lamy, Lelong, Royer, Monnet, Boissière et l'Hirondel)

Arguments épidémiologiques, dans toutes les observations nous constatons que le délai de l'apparition se situe entre 15 jours et 4 mois ce qui cadre bien avec celui d'une hépatite virale ictérogène ; mais dans la majorité des cas, le mode de contamination lors de la période néo-natale reste inconnue.

Quoique ce mode de contamination reste souvent ignoré : Lamy nous rapporte une observation illustrant cette hypothèse (observ. 11) où une soeur a fait un ictère, puis la mère 13 jours après, ensuite un des jumeaux (25 jours après l'ictère de la mère) enfin la soeur jumelle (25 jours après celui de son frère jumeau). Ceci revient à dire qu'il s'agissait probablement d'une épidémie familiale ; à ceci, s'ajoute l'observation de Rossier dont 3 petits malades élevés dans une même crèche, ont présenté l'ictère au cours de même trimestre.

Lelong rapporte l'observation (cas n° 15) d'une femme qui a présenté une hépatite épidémique au 7ème mois de la grossesse et dont l'enfant présentait un ictère au 15ème jour de la vie.

De toutes ces hypothèses, on peut rapprocher l'hypothèse non-contrôlable d'un virus transmis par la mère elle-même porteuse saine.

Quant au rôle incontrôlable d'une contamination par virus existant dans le sérum du donneur, il peut être exclus dans 2 cas de Rossier où le même donneur a servi pour d'autres prématurés qui sont restés indemnes de tout ictère. De plus, comme le rappelle cet auteur, la bénignité de l'ictère est peu dans la note des hépatites du sérum, en général fort graves.

- Arguments biologiques ; il existe certes une baisse prolongée de coefficient d'estérification de cholestérol et complexe prothrombinique, mais comme le fait remarquer Lelong, leur interprétation est toujours très délicate chez un prématuré dont on sait qu'il peut garder une immaturité hépatique physiologique pendant plusieurs semaines.

- Arguments histologiques : cet examen n'a malheureusement pas été fait dans tous les cas d'ictère. A noter que dans 12 cas où l'examen histologique a été possible (9 ponctions biopsies et 3 autopsies) on a constaté un cas où le parenchyme hépatique était normal (observ. 31) dans les autres, on a trouvé souvent des lésions inflammatoires ou des inclusions lipidiques.

II - NATURE DE LA PNEUMOPATHIE

L'interprétation pathogénique des lésions pulmonaires, comme le soulignent Lamy et Lelong, en l'absence de documents anatomiques probants paraît très incertaine.

Ils retiennent deux hypothèses :

1°) Une étiologie infectieuse

a) l'infection à virus expliquerait l'intensité des signes fonctionnels, la diffusion hilifuge des signes radiologiques, la longue évolution et le moindre succès des antibiotiques d'une part, et d'autre part l'association à une hépatite qui serait causée par le même virus que celui de la pneumopathie.

Les 6 prélèvements qui ont été obtenus par ponction biopsie (observ. 13, 15, 17, 20, 22, 23 de Lelong) n'ont été couronnés que d'un succès (cas 13) où le pneumocystis carinii a pu être isolé et les 3 examens histologiques des pièces nécropsiques n'ont montré aucune lésion inflammatoire du parenchyme pulmonaire, si ce n'est que des poumons mal aérés de couleur blanchâtre sillonnés de bandes d'atélectasie (cas 13 et 22) et des lésions d'emphysème généralisé non obstructif (cas 7).

L'isolement des virus ainsi que des tests virologiques n'ont pas été possibles à l'époque pour affirmer l'origine virale.

b) la surinfection à germes banals ce qui s'explique très facilement parce que les poumons des prématurés sont encore immatures et il y a souvent stase sanguine et mauvaise ventilation qui facilitent la surinfection.

Lelong rapporte un cas de pneumopathie à staphylocoque (obs. n° 17) et un cas de pneumopathie à pneumocystis carinii (obs. n° 13)

- l'atteinte hépatique,
- la carence calcique,
- l'hypovitaminose D.

1°) L'atteinte hépatique (hépatite icterigène) elle-même intervient de diverses manières pour perturber l'ostéogénèse. Comme le dit Lelong, le rôle des troubles du métabolisme protidique secondaire à l'insuffisance hépatique, l'intervention éventuelle d'un trouble de stockage ou du métabolisme de la vitamine D, le rôle d'un trouble prolongé de l'excrétion biliaire gênant l'absorption intestinale du calcium et de la vitamine D, peuvent être facilement admis, ainsi on se mettrait d'accord avec Gerstenberg pour parler dans ces cas de rachitisme hépatique.

2°) La carence calcique est liée soit à :

a) une carence calcique d'apport ; ces enfants nés à des termes inférieurs à trente semaines ont, sans doute, un capital calcique insuffisant car on sait que les réserves minérales s'accumulent surtout pendant les six dernières semaines de la grossesse. Le calcium foetal total passe de 8 à 9 grammes entre le 6ème et 8ème mois à 21 grammes entre le 8ème mois de la gestation.

La calcémie du prématuré à la naissance est plus basse que celle du nouveau-né à terme tout au moins les premiers jours (Willi).

Bruck et Weintraub ont montré que 60 % de prématurés avait une calcémie aux environs de 60 à 80 mgr pour mille.

Le pourcentage de retention ducalcium ingéré chez le prématuré est plus bas dans le lait de femme qu'avec le lait de vache. (Un litre du lait humain ne contient que 300 mgr de calcium contre 1 250 mgr pour le lait de vache).

L'hypocalcémie d'apport exogène déclanche une hyperactivité parathyroïdienne qui libère le calcium osseux favorisant l'ostéomalacie et le risque des fractures spontanées.

La déminéralisation spectaculaire de la majorité des cas rapportés apparaît parfois comme la conséquence d'une carence calcique que l'on peut calculer ; c'est ce qu'a fait Royer dans les observations n° 9 et 10.

En se fondant sur le bilan calcique d'apport positif et surtout sur la guérison sur simple apport de calcium, il estime que la carence calcique d'apport compte tenu du capital insuffisant lié à la prématuration, est due à l'alimentation au lait de femme. Rossier, au contraire, insiste sur l'insuffisance du capital calcique et estime que chez ses malades l'apport calcique alimentaire était suffisant parce qu'ils recevaient 50 à 75 mgr. alors que le besoin physiologique sont de 40 mgr/kg de poids.

b) une carence calcique d'absorption ; à cet élément s'ajoute la gêne d'absorption qui dépend de l'atteinte hépatique par le jeu de l'insuffisance biliaire, de la mauvaise absorption des graisses et de la formation des savons calcaires. Ce fait n'est pas propre au seul prématuré, car Girard et Bourdon ont montré en étudiant les variations de la calcémie au cours de divers ictères qu'il existait une hypocalcémie et des lésions ostéomalaciques en cas d'hépatite épidémique, cirrhoses, ictères retentionnels prolongés, malformations des voies biliaires et fistules biliaires.

c) une carence calcique d'assimilation due aux lésions cellulaires du foie troublant le métabolisme des phosphatases dont on sait qu'elles sont déjà basses chez le nouveau-né (Cl. Smith).

3°) l'hypovitaminose D, contribue surtout sans doute à l'organisation de l'ostéomalacie par une double carence, alimentaire d'abord, lorsqu'on sait qu'un litre de lait ne contient que 5 à 40 unités de vitamine D, alors que les besoins du prématuré sont de l'ordre de 2 000 à 4 000 unités par jour. Carence complémentaire lorsque la prophylaxie antirachitique est insuffisante si on ne la fait pas dès le 10 ou 15ème jour de la vie avec des doses suffisantes de vitamine D de l'ordre de 4 000 à 6 000 unités en évitant surtout des préparations huileuses qui sont mal absorbées en cas d'hépatite.

B - Critiques Tous ces points sont critiquables :

1 - Intervention du virus de l'hépatite épidémique

a) il est difficile d'affirmer que l'un des éléments de la tétrade symptomatique est *primum movens* de l'affection puisque chacun des éléments peut manquer et en outre que leur ordre de succession n'est nullement constant :

- 4 enfants n'ont pas présenté d'ictère,
2 n'étaient pas des prématurés, 2 n'avaient pas de pneumopathie
3 n'avaient pas de manifestation osseuse.

Dans 11 de 27 cas, l'ictère est apparu en même ou après d'autres symptômes. Même si l'on veut faire jouer un rôle à une hépatite anictérique, il est difficile de penser qu'elle puisse être toujours le point du départ de ce syndrome surtout quand les tests hépatiques et ponctions biopsie hépatique ont été normaux comme dans notre cas.

b) Incubation et épidémiologie :

- une hépatite à virus A. ne pourrait être transmise par voie transplacentaire puisque la durée

puisque la durée d'incubation est habituellement de 15 à 40 jours alors que le maximum de fréquence de l'ictère qui nous intéresse se place au 2ème mois de la vie.

Ces mêmes délais autoriseraient à incriminer une contamination post-natale. Mais on ne voit pas bien pourquoi le prématuré bénéficierait d'un virus différent de celui du nouveau-né à terme, puisque c'est habituellement le virus B qui est incriminé dans les hépatites néo-natales.

On comprend mal comment la contamination des enfants peut se faire dans les unités des prématurés si, avec la majorité des auteurs, on admet que la porte d'entrée de l'hépatite est avant tout digestive, alors que les aliments et le matériel utilisés pour administrer aux prématurés sont toujours soigneusement stérilisés, et si cette contamination a lieu, on comprend mal pourquoi les cas n'en sont pas plus fréquents dans les unités infectées étant donné l'extrême réceptivité des prématurés vis-à-vis de toutes les infections.

- L'hépatite à virus B

- ne pourrait être transmise par voie transplacentaire puisque l'incubation de 40 à 160 jours peut correspondre à la date d'apparition de l'ictère ; mais comment expliquer qu'une seule de deux jumelles monozygotes (cas personnel) puisse être atteinte et comment expliquer la bénignité de l'affection chez le prématuré quand on en connaît l'habituelle gravité.

- ne semble pas pouvoir être transmise par des transfusions comme le prouvent les faits constatés par Rossier et la survenue de l'affection chez les prématurés non-transfusés.

c) Arguments histologiques - Les ponctions biopsie hépatiques et autopsie montrent indubitablement des signes de rétention biliaires et de souffrance cellulaire, mais on sait parfaitement que ces signes n'ont aucune spécificité : ils témoignent de la gêne à l'écoulement de la bile, mais non de l'étiologie virale, ils peuvent se rencontrer dans le syndrome bile épaisse provoqué par hyperhémolyse (iso-immunisation Rh) ou par d'autres causes infectieuses (syphilis par exemple). Ils ne permettent pas d'affirmer qu'il s'agit d'une hépatite épidémique à virus A ou B. Ainsi donc, s'il est impossible de recuser formellement le rôle du virus de l'hépatite, il nous semble qu'on ne peut d'avantage l'affirmer formellement.

2 - La pneumopathie :

a) Si elle est d'origine infectieuse, comment expliquer qu'il n'ait pas été constaté de signes inflammatoires aux 3 autopsies pratiquées. La surinfection expliquerait peut-être des signes inflammatoires constatés à la biopsie pulmonaire pratiquée par Lelong.

b) Il est évidemment probable qu'il s'agit d'un poumon rachitique grave. En effet, la pneumopathie en a la séméiologie clinique et radiologique, comme ce dernier, elle est curable par la calcivitaminothérapie, alors que les antibiotiques n'ont qu'une action d'appoint. Il existe vraisemblablement d'autres causes au moins accessoires puisqu'on note 3 observations avec pneumopathie sans atteinte osseuse.

3 - En ce qui concerne l'atteinte osseuse :

a) Le rôle aggravant de l'ictère ne peut être nié et les mécanismes précédemment décrits sont très probablement exacts en grande partie.

b) Le rôle de la prématurité est non moins certain.

c) Il est bien probable que la carence en vitamine D intervient puisque ce syndrome fut constaté dans les centres de prématurés où la prophylaxie du rachitisme était correctement effectuée.

d) Il n'en reste pas moins
- que 4 enfants sans ictères ont présenté une atteinte osseuse grave.
- que 3 prématurés avec ictère ne présentèrent pas d'atteinte osseuse.

4 - Devant toutes ces difficultés, il semble plus logique d'incriminer une cause générale biologique dont le retentissement pourrait affecter les différents parenchymes de manière variable. Chaque lésion étant alors susceptible d'aggraver ou de modifier les lésions des autres organes. A ce sujet, il est très regrettable que seul Royer ait entrepris une étude métabolique systématique. Rappelons que cet auteur a constaté chez sa première malade, outre l'hypocalcémie notée par les autres auteurs :

- une acidose hyperchlorémique
- un diabète rénal phosphato-gluco-aminé.
- un syndrome de carence calcique avec un bilan calcique très fortement positif après disparition d'ictère.

Cet auteur rappelle :

- que le prématuré de 6 mois né avec un déficit calcique de 17 à 18 grs, que s'il est alimenté au lait féminin, il n'en reçoit que 30 à 40 mgrs. prj./kg de calcium ce qui conviendrait à l'enfant né à terme, mais laisse persister un déficit de près de 10 gr. au 3ème mois de la vie chez un prématuré. Il y a donc une carence d'apport évidente qui peut probablement être responsable de l'ostéomalacie.

- que l'insuffisance tubulaire est sans doute liée au moins en partie à l'immaturité rénale puisque chez ce malade le coefficient de réabsorption tubulaire de PO_4 était à 37 % durant la maladie pour ne remonter qu'à 82 % à l'âge de 7 mois, c'est-à-dire longtemps après la guérison clinique.

Les autres signes d'insuffisance tubulaire peuvent être liés soit à l'immaturité rénal, soit à la carence calcique, soit enfin à l'aggravation de la première par la seconde.

Il s'agit certes des faits isolés qui demandent à être contrôlés chez de nouveaux malades. On n'explique pas parfaitement comment ces troubles métaboliques pourraient provoquer un ictère cholestatique (atonie des voies biliaires), mais il y a peut-être là une voie féconde qui permettrait de préciser le mécanisme étiopathogénique de l'affection.

Quoiqu'il en soit, le rôle de l'hépatite virale est loin d'être prouvé dans le déclenchement de ce syndrome et jusqu'à plus ample informé il est prudent, dans la dénomination du syndrome, de n'utiliser ni le terme de dystrophie ostéomalacique ni celui d'hépatite néo-natale du prématuré avec pneumopathie subaiguë et rachitisme précoce. Nous pensons qu'il serait plus simple de l'appeler Polydystrophie du Prématuré ou Syndrome de Friis-Hansen-Rossier ce qui a l'avantage de ne préjuger en rien de son étiologie et laisse la porte ouverte à toutes les découvertes ultérieures.

T R A I T E M E N T

Il est fatalement complexe puisque les désordres constatés sont multiples et que, pour le moment, on ne dispose pas d'une thérapeutique étiologique précise. C'est donc avant tout un traitement symptomatique.

1°) En ce qui concerne l'ictère, comme il est souvent le premier à apparaître, les premiers efforts sont centrés sur lui.

La thérapeutique utilisée par la plupart des auteurs consiste en :

a) Les cholagogues et cholérétiques
- para-hydroxyphenylsalicyamide, acide-L-méthoxyl-4-naphtonyl-propionique, déhydrocholate de sodium et divanilidène cyclohexanone, la dose variait entre 0 gr. 05 à 0 gr. 125, mais leur action sur la régression de l'ictère ne fut jamais très nette.

b) Les corticoïdes (deltacortisone en particulier) furent fréquemment associés aux cholagogues et cholérétiques pour obtenir une régression rapide de l'ictère. Les doses utilisées varient entre 1 mgr et 2 mgr/Kg/j mais la plupart des auteurs évitent de dépasser 15 jours pour éviter la décalcification que provoquent les corticoïdes. Indiscutablement, en l'espace de 8 jours, on remarquait que l'ictère s'estompait et les selles se recoloraient.

c) Le calcium et la vitamine D ne furent jamais utilisés pour traiter l'ictère à proprement parler, mais il faut remarquer que leur administration à d'autres fins fut fréquemment suivie d'une amélioration de ce dernier par exemple dans l'observation de Royer (10) où l'ictère

disparu 15 jours après le début de la corticothérapie et 5 jours après l'injection de la vitamine D.

2°) La pneumopathie :

Le traitement anti-infectieux sous forme d'antibiotiques variés, éventuellement associés à la corticothérapie a souvent réussi à faire disparaître la fièvre quand elle existait, sans doute par action sur des germes de surinfection, mais semble sans action sur les signes radiologiques.

C'est le traitement vitaminocalcique qui semble améliorer le plus rapidement l'état pulmonaire en permettant la guérison des fractures et la regression des images radiologiques en 1 ou 2 mois. Seul le petit malade de Monnet (observ. 26) a gardé une dyspnée pendant 1 an.

L'oxygénothérapie, les tonicardiaques et analeptiques respiratoires ont été fréquemment utilisés mais leur action évidemment n'est que purement symptomatique.

3°) La dystrophie ostéosalacique est traitée

de la même façon que le rachitisme commun vitaminosensible.

- La vitamine D2 est prescrite par tous les auteurs qui ont observé ce signe. Elle est donnée soit en une dose unique de 15 mgr par mois ou en deux doses de 7,5 mgr en un intervalle de 15 jours ou en goutte à raison de 3 000 unités par jour pendant 1 mois.

- Et le calcium à raison de 3 grammes/j (sous forme de chlorure, gluconate) ou par alimentation tel que le lait de vache.

Si la correction biologique de la calcémie est obtenue au bout de 1 semaine, par contre, les signes

radiologiques ne reviennent à la normale que plusieurs semaines après. Ce traitement vitaminocalcique doit être poursuivi pendant plusieurs mois après la reminéralisation du squelette et consolidation des fractures. Il n'y a jamais eu de rechute après l'arrêt du traitement.

Les fractures sont soignées par immobilisation (attèle et traction par collant) correcte pour prévenir non seulement les déformations diaphysaires que la croissance aurait tôt fait de rattraper, mais pour éviter les malpositions articulaires dont le pronostic fonctionnel est sombre.

En général, les résultats sont excellents sauf quelques sequelles que nous avons citées dans notre étude clinique.

Dans l'incertitude où nous sommes de l'étiopathogénie exacte de l'affection, il est difficile d'en proposer une prophylaxie cohérente de l'affection. Il semble toutefois logique d'adjoindre aux mesures de stricte asepsie habituelles chez tous les prématurés, une calcithérapie systématique si l'enfant est nourri au lait ~~fé~~minin. Celle-ci peut se faire aisément en ajoutant à la ration alimentaire des sels de calcium de manière à donner quotidiennement un supplément de 50 mgr/kg. Il va de soi que la prophylaxie du rachitisme par vitamine D ne sera que profitable.

- C O N C L U S I O N S -

Après un bref historique de l'affection, nous rapportons une observation personnelle du syndrome FRIIS-HANSEN-ROSSIER. D'après les 30 observations relevées dans la littérature nous en dressons le tableau clinique en étudiant successivement les caractères de la prématurité, ceux de l'ictère, de la pneumonie et enfin de la dystrophie osseuse ostéomalacique. Ceci paraît nous montrer qu'à côté des formes complètes bien connues, il existe un assez grand nombre des formes dissociées. Le diagnostic différentiel est difficile au début de la maladie. Dans l'expertise de l'ictère, il est facile d'éliminer l'atrésie des voies biliaires ou le syndrome bile épaisse ; l'existence de la pneumopathie peut faire discuter la pneumonie interstitielle à pneumocystis carinii ; quant à la dystrophie osseuse, si elle existe, elle est partie intégrante du syndrome.

Dans l'étude étiopathogénique nous rendons compte tout d'abord des conceptions classiques du syndrome puis nous nous efforçons d'avancer toutes les hypothèses surtout en ce qui concerne l'intervention possible du virus de l'hépatite et discutons la possibilité de l'intervention des troubles métaboliques dans la genèse du syndrome. En attendant que ceci soit fermement établi, nous proposons d'appeler la maladie polydystrophie du prématuré ou syndrome de FRIIS-HANSEN-ROSSIER. Nous terminons notre étude par une revue générale de la thérapeutique.

Le Président de la Thèse :
M. le Professeur MONNET

VU et permis d'imprimer
LYON, le 13 DEC. 1961

VU, le Doyen :
J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :
P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALAGILLE D. : Retentissement osseux des affections hépatobiliaires chez l'enfant. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958. 74, 714 et 9ème journées d'étude et d'information sur le nouveau né, le prématuré et le nourrisson 1958, p. 24 à 29.
- 2 - ALBRIGHT F. - REIFNSTEIN E. - The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore Will. a wilkins 1948 p. 393.
- 3 - ALVAREZ DE LOS COBOS J. - Raquitismo en prématorus. Bol. Med. Hosp. Infant. 9, 520. 1952.
- 4 - BAGOT Th. - L'hépatite néonatale du prématuré avec pneumopathie subaigue et rachitisme précoce (discussion nosologique). Thèse doct. Méd. Paris 1961.
- 5 - BERNARD R. - COIGNET J. - BAUDET M. - Les manifestations broncho-pulmonaires du rachitisme commun. "Le poumon rachitique". Marseille Méd. 1961, 98, 187.
- 6 - BEARD A. - Hépatitis in three siblings. Possibility of intra uterine transmission. J. Pediatrics. 49, 454, 1956.
- 7 - BOGGS J. - Neonatal hepatitis. Studies in human volunteers to evaluate the presence of transmissible diseases producing factor. A.M.A. J. Dis Child. 93, 82, 1957.
- 8 - BRUCK E. - WEINTRAUB DH. - Serum calcium and phosphorus in premature and full-term infants. Amer. J. Dis Children 90. 653, 1955.

- 9 - CAFFEY J. - Cortical thickening of prematurity. Pediatrics Ray diagnosis. 3ème édit. Chicago. 1957 p. 738.
- 10 - CARTIER P. - Fixation du calcium et du phosphore chez l'enfant. Rev. Prat. (PARIS). 1957, 7, 8, 803 - 814.
- 11 - CHASSAGNE R. - La dystrophie osseuse ostéomalacique du prématuré. Thèse doct. Méd. Paris 1960.
- 12 - COLLINS D.L. - Neonatal hepatitis including a case associated with maternal hepatitis during pregnancy. Canad. Med. Ass. J. 75, 828, 1958.
- 13 - DEBRE R. - MOZZICONACCI P. - SCHAPIRA G. - LESDRADET H. - HERAULT A. - BOUYER M. - Tétanie précoce avec périostose enfantine et hypocalcémie récidivante. arch. Franç. Pédiat. 1956, 13, 5, 461.
- 14 - DEMOLY G. - Les manifestations pulmonaires au cours du rachitisme commun vitaminosensible chez l'enfant. Thèse doct. Méd. Paris 1961.
- 15 - FRIIS-HANSEN B. - Neonatal hepatitis with osteomalacia. Acta paediatr. 1956. 45. 4. 376.
- 16 - FRASER H.F. - Un cas de déficience en vitamine D associé à une cirrhose du foie et une dyscrasie du métabolisme calcique et phosphorique. J. Pédiatr. 23, 411, 1943.
- 17 - GARCER H. - WALDO L. - Hepatitis infecciosa congenita en gemelos univitellinos. Rev. Child. Ped. Santiago. 25, 427. 1954.
- 18 - GERSTENBERGER H.J. - Rachitica hepatica. Monatschr. f. Kinderl. 56. 217. 1933.

- 19 - GIRARD M. et BOURDON R. - Données préliminaires sur les variations de la calcémie au cours des différents ictères. Ann. Pharmac. Franç. 8, 548, 1950.
- 20 - GIRAUD P. - LOUCHET E. - A propos d'un cas de rachitisme précoce. Considérations étiologiques. Archives Françaises de pédiatrie. 8, 56, 1951.
- 21 - GITTLEMAN I.F. - PINCUS J.B. - SCHMERZLER E. - SAITO.M. Hypocalcemia occuring on the first day of life in mature and premature infants. Pediatrics 18. 721. 1956.
- 22 - GLÄSER K. - Double contour. cupping and spurring in roentgenograms of long bones in infants. Amer. J. Roentgenol 1949. 61. 482
- 23 - HAMILTON B. - The calcium metabolism of premature infants. Am. J. Diseases Children. 20, 316, 1920.
- 24 - HANCOS N.M. et coll. - The radiological "double contour" effect in the long bones of newly born infants. Arch. Dis. Child. 1961. 26.543.
- 25 - HARNISSON H. - Vitamine D et transport du calcium et du phosphore. Pediatrics. 1961, 28, 544.
- 26 - HOUET R. - Recherches sur le métabolisme de la vitamine D.I.V. Recherches sur la pathologie du soi-disant "rachitisme hépatique". Ann. Pédiatric. 170.233.1948.
- 27 - JEUNE M. et BETHENOD M. - Infections broncho-pulmonaires aiguës dyspéïsantes de lère enfance. Encycl. Méd. Chirug. Pédiat. 1958. 4165 A 10.
- 28 - JOSEPH R. - BRAULT A. - JOB J.C. - RIBIERE M. - Fractures multiples du nourrisson, traumatismes méconnus ou fragilité osseuse sans dysmorphie. Arch. Franç. Pédiat. 1960, 17, 7, 849.

- 29 - JOSEPH R. - NEZELOFF C. - RIBIERRE M. - JOB J.C. ⁶¹ et DEBAUCHEZ C. - Le retentissement respiratoire du rachitisme thoracique. Ann. Pédiat. 1960, 7, 357.
- 30 - JOSEPH R. - NEZELOFF C. - RIBIERRE M. - JOB J.C. et DEBAUCHEZ C. - Le retentissement respiratoire du rachitisme thoracique. Sem des hôpitaux de Paris - 36, 537, 1960.
- 31 - LAMY M. - JAMMET M.L. - AUSSANAIRE M. - RICORDEAU G. - Cirrhose hépatique consécutive à un ictère infectieux épidémique chez un nourrisson de 5 mois. Soc. Pédiat. Paris, 21, - VI - 1949, in arch. Franç. Pédiat. 1950, 7, 60.
- 32 - LAMY M. - JAMMET M.L. - NEZELOFF Ch - AUSSANAIRE M. - RICORDEAU G. - Ictère viral cirrhogène chez un nouveau-né. Lésions osseuses et pulmonaires. Soc Pédiat. Paris 17.11.1959, in Arch. Franç. Pédiat. 1960, 17, 1, 96.
- 33 - LAURENCE G. - Ostéomyélite du nourrisson et du nouveau-né. Rév. Prat. Paris. 1963, 13, 8, 883.
- 34 - LELONG M. - ALAGILLE D. - COLIN J. - GENTIL C. - DEBEAUCHEZ C. - Le retentissement squelettique des affections hépatobiliaires du nourrisson. Rev. Int. Hep. 961. 11. 8. 757.
- 35 - LELONG M. - ALAGILLE D. - ROBINEAU - BAGOT Th. - L'hépatite néo-natale du prématuré avec pneumopathie subaiguë et rachitisme précoce. Etude de 17. Observations. Rev. Int. Hépat. 1961. 11. 8. 793.
- 36 - LELONG M. - ROSSIER A. - ALAGILLE D. - MARCHAND E. - Etude fonctionnelle du foie chez le prématuré à l'aide du complexe prothrombique et de l'électrophorèse. Rev. Int. Hépat. 1955. 5. 8. 1129.

- 37 - L'HIRONDEL J. et MICHELIN J. - A propos d'un nouveau cas de "dystrophie osseuse ostéomalacique chez un extrême prématuré". Soc. Franç. Pédiat. réunion de l'Ouest. 19.5.1963. in Arch. franç. Pédiat. 1964. n° 4 p. 501.
- 38 - LOS COBOS (Alvarez) de - Raquismo en prematuros. Bol. Med. Hosp. inf. 1952. 9. R. 520.
- 39 - MAIMBERG N. - Occurence and significance of early perios-tal proliferation in the diaphyse of premature infants. Acta Pédiat. 1944. 32. 626.
- 40 - MARIE J. - APOSTOLIDES P. - SALET J. - ELIACHARR E. - LYON G. - Hématome sous-dural du nourrisson associé à des fractures des membres. Ann. Pédiat. 1954. 1. 31.
- 41 - MONNET P. - TOURNIAIRE J. - Le syndrome ictère tardif pneumopathie du prématuré. Arch. franç. Pédiat. 1961. 18. 8. 1014.
- 42 - MARFAN A.B. - Le rachitisme - Baillièrre Paris 1942 p.125.
- 43 - PANSINI K. - Pneumopathia rachitica. 8ème congrès intern. n° 190. p. 104.
- 44 - PAUPE J. - Physiologie du métabolisme phosphocalcique chez le nourrisson. Méd. Inf. 1960. 67. 3. 720.
- 45 - ROSSIER A. - PAUPE J. - MICHELIN J. - LARNAUDIE J. - Dystrophie osseuse ostéomalacique chez l'extrême prématuré (7 obs). Arch. Franç. Pédiat. 1958. 15. 4. 477.
- 46 - ROSSIER A. - Rachitisme des prématurés. 9ème journée d'étude et d'information sur le nouveau-né, le prématuré et le nourrisson. 1958. p. 16 et Ann. Pédiat. 1959. 6. 396.

- 47 - ROYER P. - Ostéomalacie polyfracturaire avec pneumopathie, sub-ictère et syndrome de Toni. Debré, Fanconi transitoire chez un prématuré. 9ème journée d'Etude et d'Information sur le nouveau-né, le prématuré et le nourrisson. 1958. p. 30.
- 48 - ROBERTS H.M. - SULLIVAN C. - Influence of the liver on bone metabolism. J.A.M.A. 159. 1002.1955.
- 49 - SYLVERMAN F.N. - The roentgen manifestations of unrecognized skeletal trauma in infants. Amer. J. Roetgenol. 1953. 69. 413.
- 50 - SCHOO A. - Familial hepatic cirrhosis and osteoporosis. Ann. Paediat. 168. 271. 1947.
- 51 - STRENGERS Th. - MAAS J.W. - ROTTINGHUIS H. - FEMMERS C.A. - Plasma electrolytes in the neonatal period. Acta paediatr. 43. 342. 1954.
- 52 - WILSON M.G. - MIKITY V.G. - A new form of respiratory disease in premature infants. Amer. J. dis. Child. 1960. 99. 4. 489.
- 53 - VON SYDON G. - A study of the developement of rikets in premature infants. Acta paediatr. 33, supplément. 2. 1946.
- 54 - ZUDJOUĆ (J and DJ) - Les pneumopathies chez les enfants rachitiques. Journées médicales Franco-Yougoslaves. Concours Médical. 8, 925, 1957.

- CHAPITRE III : TABLE DES MATIERES -

- PREMIERE PARTIE -

CHAPITRE I

- Introduction 11
- Historique 12

CHAPITRE II

- Observation personnelle 14
- Observations colligées 21

- DEUXIEME PARTIE -

CHAPITRE I

- Etude clinique 22
 - A) Prématurité 23
 - B) Ictère
 - C) Pneumopathie 27
 - D) Dystrophie ostéomalacique 31
 - E) Autres manifestations associées 35
 - F) Pronostic d'ensemble 36

CHAPITRE II

- Formes cliniques 37
 - A) formes complètes 38
 - B) formes dissociées 38

CHAPITRE III

- Diagnostic différentiel 39

CHAPITRE IV

- Etiopathogénie 43
 - conceptions classiques 43
 - critiques 49

CHAPITRE V

- Traitement. 54

- TROISIEME PARTIE -

CHAPITRE I

- Conclusion 57

CHAPITRE II

- Bibliographie 58

CHAPITRE III

- Table des matières. 64

